

Проблемы и решения в управлении сахарным диабетом 2-го типа: роль метформина

О.В.Светлова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5146-2032>, merylan@yandex.ru

И.В. Гурьева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2284-2893>, igurieva@mail.ru

И.В. Кузина¹, <https://orcid.org/0009-0003-8842-6064>, irinakuzina67@yandex.ru

А.В. Воронин¹, <https://orcid.org/0000-0001-8690-362X>

¹ Федеральный центр научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Резюме

В настоящее время продолжают исследования по изучению дополнительных свойств метформина, несмотря на длительный период его применения в качестве сахароснижающего препарата. Метформин является препаратом из группы бигуанидов, много лет успешно используемым как у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с нормальным весом, так и у пациентов с избыточным весом и ожирением, как в монотерапии, так и в комбинации с другими сахароснижающими препаратами. В силу своей высокой сахароснижающей активности, низкого риска гипогликемии при использовании в монотерапии, нейтральным влиянием на вес с его дальнейшим умеренным снижением, хорошим профилем безопасности, доступностью для большинства пациентов является препаратом в управлении СД2. Снижение периферической инсулинорезистентности под влиянием метформина приводит к усилению утилизации глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, благодаря чему развивается антигипергликемический эффект и, как следствие, улучшается управление заболеванием, предотвращая или замедляя развитие поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа. Метформин давно зарекомендовал себя как препарат со множеством положительных эффектов, подтвержденных в многочисленных исследованиях у пациентов с различными осложнениями сахарного диабета и сопутствующей патологией. Приведены данные о применении метформина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с целью профилактики саркопенического ожирения и коррекции его проявлений. Также метформин представляет определенный интерес в предупреждении развития и лечения неалкогольной жировой болезни печени, синдрома поликистозных яичников.

Ключевые слова: сахарный диабет, терапевтические цели, метформин, контроль гликемии, инсулинорезистентность

Для цитирования: Светлова ОВ, Гурьева ИВ, Кузина ИВ, Воронин АВ. Проблемы и решения в управлении сахарным диабетом 2-го типа: роль метформина. *Медицинский совет*. 2023;17(23):192–200. <https://doi.org/10.21518/ms2023-466>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Problems and decisions in the management of type 2 diabetes mellitus: the role of metformin

Olga V. Svetlova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-5146-2032>, merylan@yandex.ru

Irina V. Gurieva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2284-2893>, igurieva@mail.ru

Irina V. Kuzina¹, <https://orcid.org/0009-0003-8842-6064>, irinakuzina67@yandex.ru

Alexander V. Voronin¹, <https://orcid.org/0000-0001-8690-362X>

¹ Federal Center for Scientific, Methodological and Methodological Support for the Development of a System of Comprehensive Rehabilitation and Habilitation of Disabled People and Children with Disabilities; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Abstract

Studies on the additional properties of metformin continue despite the long period of its use as an antihyperglycemic drug. Metformin is a member of the biguanide class of drugs and is successfully used for many years in type 2 diabetes mellitus patients with normal weight, overweight, and obesity both in monotherapy and in combination with other sugar-lowering drugs. It can be used as a drug for the management of T2DM due to its high sugar-lowering activity, low risk of hypoglycemia when used as monotherapy, neutral effect on weight with its further moderate reduction, good safety profile, and availability for most patients. A decreased peripheral insulin resistance under the influence of metformin leads to increased utilization of glucose in the liver, muscles and adipose tissue, which results in an antihyperglycemic effect and, as a consequence of this, improvement of the disease management, preventing or slowing down the development of late complications of type 2 diabetes mellitus. Metformin has a proven track record as a drug with many positive effects, which was confirmed in numerous studies in patients with various complications of diabetes mellitus and concomitant pathologies. The article presents data on

the use of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus for the purpose of preventing sarcopenic obesity and managing its symptoms. Metformin presents some features of interest in preventing the development and treatment of non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome.

Keywords: diabetes mellitus, therapeutic goals, metformin, glycemic control, insulin resistance

For citation: Svetlova OV, Gurieva IV, Kuzina IV, Voronin AV. Problems and decisions in the management of type 2 diabetes mellitus: the role of metformin. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(23):192–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-466>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации на 01.01.2023 г., по данным Федерального регистра сахарного диабета, на диспансерном учете насчитывалось 4 962 762 человека (3,42% населения), из них 92,3% (4 581 990) – с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Однако эти данные не дают полной информации о реальном количестве пациентов, т. к. учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания [1]. По данным Российского эпидемиологического исследования NATION, 54% случаев СД2 не были диагностированы [1, 2].

Хроническая гипергликемия является основным фактором развития осложнений сахарного диабета, требующим эффективных мер для достижения и поддержания целевых показателей углеводного обмена. Существующая концепция «метаболической памяти», или «эффекта наследования», свидетельствует о сохранении влияния предшествующего уровня компенсации углеводного обмена на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений сахарного диабета. Данный феномен был продемонстрирован в исследовании DCCT (Diabetes Complications and Control Trial). Было показано, что строгий контроль гликемии в течение 9 лет и снижение уровня гликированного гемоглобина на 1% сопровождалось значимым снижением риска микрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа на 44% [3]. В исследовании UKPDS (U.K. Prospective Diabetes Study) у пациентов с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа строгий гликемический контроль в течение семи с половиной лет и снижение уровня HbA1c привели к достоверному снижению риска микрососудистых осложнений на 37%, инфаркта миокарда – на 14%, острого нарушения мозгового кровообращения – на 12%, ампутаций нижних конечностей – на 43%, а также смерти, связанной с осложнениями сахарного диабета, на 21% [4, 5].

Для формирования хорошей метаболической памяти необходимо раннее и эффективное достижение целевых показателей углеводного обмена, что может отсрочить развитие поздних осложнений сахарного диабета. Своевременно начатое лечение значительно превосходит эффекты позднего достижения целевых показателей углеводного обмена после длительного периода неудовлетворительной компенсации гликемии [5–7].

Основными этапами эффективного лечения сахарного диабета остаются рациональное питание, регулярная физическая активность и поддержание идеального веса.

Однако у большинства пациентов с СД2 добиться хорошей компенсации заболевания, целевых показателей гликемии данными мерами не удается [1, 6, 7].

Алгоритм лечения предполагает начать терапию СД2 с изменения образа жизни (рациональное питание, физические нагрузки), самоконтроля гликемии, освоения навыков управления своим заболеванием с целью достижения терапевтических целей, а при неэффективности перечисленных мер – с назначения препарата первой линии – метформина [1, 7, 8].

Согласно рекомендациям Международной диабетической федерации (IDF – International Diabetes Federation, 2005), метформин является препаратом выбора при назначении терапии пациентам с впервые выявленным СД2. Американской и Европейской ассоциациями диабетологов метформин был рекомендован в качестве препарата первой линии терапии СД2 совместно с нефармакологическим лечением. В России, как и во всем мире, из группы бигуанидов применяется метформин [8, 9].

АНТИГИПЕРГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Влияние метформина на метаболизм глюкозы обусловлено снижением периферической инсулинорезистентности (ИР) и улучшением утилизации глюкозы в печени, мышцах и жировой ткани, подавлением глюконеогенеза в печени и замедлением абсорбции глюкозы в кишечнике [5, 8, 9].

Влияние на утилизацию глюкозы периферическими тканями

Важнейшим механизмом действия метформина является снижение ИР, что достигается повышением активности киназы и процессов фосфорилирования инсулиновых рецепторов. При этом активизируются такие эффекты, как транскрипция, трансляция и синтез ключевых ферментов, отвечающих за транслокацию собственных транспортеров глюкозы на плазматическую мембрану клеток. Данные процессы приводят к повышению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. Клеточные реакции воздействия метформина опосредуются его влиянием на перемещение глюкозных транспортеров из внутриклеточного пула на плазматическую мембрану, что, в свою очередь, приводит к усилению поглощения глюкозы мышцами (экспрессия гена транспортера глюкозы 1 – GLUT-1). Под влиянием метформина в жировой

ткани восстанавливается количество ГЛЮТ-4 (гена-транспортера глюкозы 4), что вызывает усиление утилизации глюкозы. По данным некоторых исследований, важную роль в снижении ИР на фоне метформина играет восстановление нарушенных пострецепторных механизмов действия инсулина [10, 11].

Снижение продукции глюкозы печенью

Повышенная эндогенная продукция глюкозы печенью считается ведущим фактором развития гипергликемии натощак. Во многих исследованиях было продемонстрировано, что метформин обладает эффектом блокировать эндогенную выработку глюкозы, за счет чего происходит снижение выработки глюкозы печенью и, соответственно, снижение гликемии натощак [10, 12].

Механизм подавления глюконеогенеза достаточно хорошо изучен. На фоне приема метформина происходит блокирование дыхательной цепи переноса электронов и, следовательно, синтеза АТФ, что приводит к уменьшению соотношения АТФ/АДФ. Субстратом для общего и специфического катаболизма глюкозы является щавелевоуксусная кислота. При уменьшении количества АТФ щавелевоуксусная кислота вступает в цитратный цикл, при увеличении количества АТФ она расходуется на глюконеогенез. Другими словами, осуществляется либо гликолиз, либо глюконеогенез. Таким образом, за счет снижения соотношения АТФ/АДФ в печени подавляется процесс глюконеогенеза, т. к. происходит ингибирование его основных ферментов (пируваткарбоксилазы, фруктоза-1,6-бисфосфатазы и глюкозо-6-фосфатазы). Также метформин, усиливая действие инсулина на ферменты, участвующие в обмене гликогена, приводит к снижению гликогенолиза и увеличению синтеза гликогена в печени [9–11].

Действие метформина в кишечнике

Препарат замедляет всасывание углеводов в кишечнике и, таким образом, уменьшает постпрандиальную гипергликемию. Отчасти это может быть обусловлено снижением скорости опорожнения желудка и моторики тонкой кишки.

В исследовании С. J. Baily et al. было показано, что прием метформина сопровождается замедлением интестинальной абсорбции глюкозы приблизительно на 12%. Параллельно метформин усиливает образование лактата в кишечнике за счет повышения анаэробного обмена глюкозы [13].

НЕГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Воздействие на фибринолиз

У пациентов с инсулинорезистентностью отмечается дисфункция эндотелия, нарушение функции системы коагуляции, возрастание активности неспецифического воспаления, нарушение продукции некоторых цитокинов. Было продемонстрировано, что на фоне приема метформина наблюдается улучшение эндотелиальной функции и увеличение выработки и биодоступности оксида азота, снижение уровня прокоагуляционных и провоспалительных факторов, повышение уровня адипонектина [8, 14, 15].

При СД2 на фоне ИР и гиперинсулинемии наблюдается повышение уровня ингибитора активатора плазминогена типа 1 (ИАП-1). Инсулин прямо стимулирует синтез ИАП-1 в гепатоцитах, адипоцитах и в эндотелии сосудов. Это вносит большой вклад в усиление тромбообразования и склеротического поражения сосудов [14, 15]. На фоне метформина усиливается процесс фибринолиза. ИАП-1 конвертируется в плазмин, при этом растворяя сгустки фибрина. Таким образом, активируя фибринолиз, метформин препятствует тромбообразованию, что является еще одним значимым вкладом в профилактику развития макроангиопатий при СД2 [8, 15].

Воздействие на липидный обмен

Независимо от влияния на уровень глюкозы крови, оказывает положительный эффект на липидный обмен, снижая выраженность дислипидемии. Существуют данные, что в некоторых тканях, таких как печень, кишечник, аорта, под воздействием метформина снижается активность важного фермента синтеза холестерина – оксиметилглутарил-КоА-синтазы [8, 10, 16].

При этом улучшаются показатели общего холестерина (общий ХС), триглицеридов (ТГ) и особенно липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [9, 10, 17]. В ряде исследований было продемонстрировано, что на фоне приема метформина на 30% снижался уровень ЛПНП и более чем на 30% повышался уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [9, 17, 18].

По данным метаанализа 41 исследования, включавшего 3 074 пациента с СД 2-го типа, было продемонстрировано, что терапия метформином, по сравнению с сахароснижающими средствами других групп, способствовала статистически значимому снижению уровней ТГ, общего ХС и ЛПНП [9, 19].

Воздействие на избыточный вес

Метформин, обладая мягким анорексигенным эффектом, способствует более успешному соблюдению пациентами диеты с целью снижения веса. Комбинированная терапия метформином и инсулином/ПСМ (производные сульфонилмочевины) препятствует прибавке веса и снижает потребность в инсулине и в производных сульфонилмочевины [1, 9]. В ряде работ было продемонстрировано, что суточная потребность в инсулине на фоне комбинации метформин/инсулин снизилась на 25% [17]. Проводимая терапия не сопровождалась прибавкой массы тела. Данный факт особенно важен при ведении пациентов с СД2, поскольку залогом успешного лечения является снижение массы тела и ее удержание.

Одним из значимых эффектов метформина является снижение и удержание достигнутого веса у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. В разных исследованиях было показано, в зависимости от длительности использования метформина, снижение массы тела у пациентов с ожирением от 0,5 до 4,5 кг [17, 20].

Воздействие на системное воспаление

У пациентов с СД2 гиперинсулинемия и липотоксичность, сопровождающие висцеральное, метаболическое нездоровое ожирение, приводят к активации системного

воспаления и усилению образования конечных продуктов гликирования, нарушающих синтез оксида азота и увеличивающих выработку свободных радикалов, которые, в свою очередь, индуцируют оксидативный стресс и накопление продуктов перекисного окисления [5, 20].

В ряде исследований была прослежена связь между хроническим воспалением с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), ожирением, ИР, увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. Было обнаружено, что в результате назначения метформина у женщин с СПКЯ (синдром поликистозных яичников) нормализуется уровень СРБ, что косвенно указывает на снижение выраженности системного воспаления и инсулинорезистентности [21, 22].

Во многих исследованиях было продемонстрировано, что на фоне приема метформина снижалась выраженность побочных эффектов конечных продуктов гликирования (увеличение выраженности клеточного апоптоза, усиление внутриклеточного оксидативного стресса, угнетение активности щелочной фосфатазы) [20, 21].

Кардиопротективное воздействие

Благодаря важным эффектам метформина, антигипергликемическому и ангиопротекторному, объясняются результаты по снижению смертности, полученные в исследовании UKPDS.

Результаты многолетнего исследования UKPDS продемонстрировали, что терапия метформином у пациентов с СД2 и ожирением снижает риски осложнений: сосудистых осложнений – на 32%, смертность от СД2 – на 42%, общую смертность – на 36%, инфаркт миокарда – на 39% [3, 4].

Известно, что у пациентов с СД2 риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза выше по сравнению с людьми без диабета [8, 9, 23]. Строгий контроль гликемии снижает риск микрососудистых осложнений, но не приводит к значимому уменьшению риска развития и прогрессирования макрососудистых осложнений. Поэтому первоочередной целью лечения СД2 является снижение риска развития и прогрессирования поздних осложнений. Первым исследованием, продемонстрировавшим кардиопротективный эффект метформина, является UKPDS, в котором участвовали 753 пациента с впервые выявленным СД2. Пациенты получали традиционную терапию (диета с добавлением препарата сульфонилмочевины, инсулин и/или метформин при выраженной гипергликемии) или метформин. При использовании метформина наблюдалось снижение общей смертности (ОР 0,64, $p = 0,01$) и инфаркта миокарда (ОР 0,61, $p = 0,01$) по сравнению с традиционной терапией [9, 23].

У тяжелых коморбидных пациентов с СД2 нередко развивается фибрилляция предсердий. Так, например, популяционное исследование, проведенное в Тайване, изучало влияние метформина на риск развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД2, а также влияние на индуцированный тахикардией миолиз и окислительный стресс в клетках предсердий. В исследовании

участвовали 645 710 пациентов с СД2. Пациенты, получавшие метформин, составляли основную группу; пациенты, применявшие другие сахароснижающие препараты, – группу сравнения. С целью изучения влияния метформина на риск фибрилляции предсердий была использована модель порционных рисков (регрессия Кокса). В качестве маркеров миолиза изучались предсердные миоциты HLI, а также уровни тропонина и тяжелые цепи миозина. За 13 лет исследования у 9 983 пациентов развилась фибрилляция предсердий. Заболеваемость составила 1,5% (287 за 100 000 человеко-лет). С учетом поправки на наличие сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии было обнаружено, что метформин значимо предотвращал развитие фибрилляции предсердий у пациентов с СД2 (отношение рисков ОР 0,81, 95%-ный доверительный интервал 0,76–0,86, $p < 0,0001$), снижал выраженность индуцированного миолиза и окислительного стресса. Применение метформина было связано с меньшим риском развития фибрилляции предсердий у пациентов с СД2, что не отмечалось при использовании других сахароснижающих препаратов [23].

Воздействие при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)

В последние годы появились результаты экспериментальных исследований, подтверждающих положительное влияние метформина при НАЖБП на снижение активности трансаминаз и индикаторов холестаза. НАЖБП характеризуется накоплением триглицеридов в гепатоцитах в отсутствие чрезмерного употребления алкоголя в анамнезе (от простого стеатоза до неалкогольного стеатогепатита). Неалкогольный стеатогепатит может прогрессировать до формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [22, 24].

Ожирение и инсулинорезистентность у пациентов с НАЖБП встречаются, соответственно, в 5,3 и 3,6 раза чаще, чем в общей популяции. Инсулинорезистентность играет ключевую роль в патогенезе НАЖБП, поэтому использование метформина представляется перспективным. В гепатоцитах метформин подавляет липогенез и стимулирует окисление жирных кислот, подавляя продукцию пальмитата. Это приводит к снижению выраженности НАЖБП, уменьшает противовоспалительную активность макрофагов, вызванную избыточным отложением жира. В гепатоцитах и в макрофагах метформин ингибирует воспаление, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов [7, 17]. Метаанализ 9 исследований, включавший 419 пациентов с НАЖБП, показал, что у пациентов, получавших метформин, отмечалось улучшение показателей АЛТ (аланинаминотрансферазы) – 8,12 Ед/л ($p = 0,03$) и АСТ (аспартатаминотрансферазы) – 4,52 Ед/л ($p = 0,04$), что указывает на достоверное улучшение функционального состояния печени. Другими словами, добавление метформина в комплексную терапию НАЖБП способно улучшить течение заболевания [21, 22, 24].

В другом исследовании назначение метформина пациентам с неалкогольным стеатогепатитом на фоне

инсулинорезистентности в дозе 20 мг на килограмм массы тела в день в течение 12 мес. привело к улучшению биохимических показателей и гистологической картины [22, 24].

N. Abu-Freha et al. исследовали клинические характеристики, осложнения и исходы НАЖБП у женщин по сравнению с мужчинами. В исследовании приняли участие 111 993 женщины, у которых были обнаружены более высокие показатели артериальной гипертензии, СД2, ожирения, деменции и рака щитовидной железы и более низкие показатели ишемической болезни сердца по сравнению с мужчинами (22,3% против 27,3%, $p < 0,001$). У женщин чаще выявлялся цирроз печени (2,3% против 1,9%, $p < 0,001$) и реже выявлялась гепатоцеллюлярная карцинома (0,4% против 0,5%, $p < 0,001$). Была установлена достоверная связь между возрастом, СД2 и развитием цирроза печени среди мужчин и женщин [22].

Применение при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ)

СПКЯ часто встречается у женщин с НАЖБП и инсулинорезистентностью. В исследовании, проведенном Hong, распространенность НАЖБП у женщин с СПКЯ по оценкам показателей фиброза печени (LFS – Liver Fibrosis Score), жирового индекса печени (FLI – Fatty Liver Index) и индекса стеатоза печени (HSI – Hepatic Steatosis Index) составила 19,9, 10,3 и 32,2% соответственно [24, 25]. У женщин с СПКЯ наблюдался значительно более высокий уровень НАЖБП по сравнению с женщинами из контрольной группы.

В другом исследовании среди молодых женщин с СПКЯ сопутствующий СД2 увеличивал риск развития НАЖБП. Наиболее тщательный мониторинг сопутствующих заболеваний ожирения у подростков с СПКЯ имеет важное значение для оптимизации мер по профилактике развития НАЖБП и формирования дополнительных рекомендаций по лечению и ведению таких пациентов [22, 25].

На основании имеющихся на сегодняшний день данных прием метформина улучшает клинические исходы у пациенток с СПКЯ. У женщин с ожирением и СПКЯ применение метформина в комплексе с изменением образа жизни и кломифена достоверно приводит к уменьшению объема яичников, восстановлению менструальной функции, овуляции и фертильности. При этом достоверно снижается вероятность преждевременного прерывания беременности у женщин с высоким риском интранатальных и неонатальных осложнений [20, 25].

Применение при саркопении

Существуют данные о применении метформина у пациентов с сахарным диабетом и саркопенией, о влиянии метформина на мышечную силу. Распространенность саркопении у пациентов с СД2 значительно выше, при этом у них наблюдается ускоренная потеря мышечной массы и мышечной силы по сравнению с пациентами без сахарного диабета.

При саркопении происходят изменения в композитном составе тела: снижение мышечной, тощей массы тела и увеличение жировой массы, что ассоциировано

с возникновением неблагоприятных исходов, включая падения, мышечную слабость и повышение смертности.

Саркопения создает порочный круг: уменьшение силы и функции мышц приводит к увеличению жировой массы, а ожирение способствует выработке провоспалительных цитокинов, нарушает регуляцию лептина и адипонектина и снижает чувствительность мышц к инсулину, что ведет к дальнейшему прогрессированию саркопении. В свою очередь, инсулинорезистентность и ожирение повышают риск развития метаболического синдрома и СД2 с артериальной гипертензией, дислипидемией. Было установлено, что саркопеническое ожирение у мужчин в возрасте от 60 до 80 лет ассоциировано с двукратным увеличением риском развития общей смертности [25, 26].

Был проведен метаанализ 15 исследований, включавший 391 пациента с СД2, преддиабетом, нарушением толерантности к углеводам, а также пациентов без нарушений углеводного обмена. 194 пациента получали метформин, 197 пациентов – плацебо. Оценивалось влияние метформина на тощую массу тела, жировую массу, мышечную силу, что позволило косвенно судить о потенциальном влиянии метформина на саркопению. В результате у пациентов, получавших метформин, не было выявлено значимых изменений в композитном составе тела, но достоверно увеличилась мышечная сила на 0,5 кг (SMD = 0,5241 ДИ (0,2265; 0,8217), $p = 0,0006$) [25].

В исследовании J.R. Rodriguez-Moctezuma et al. было установлено положительное влияние метформина на мышечную массу и силу [27].

В исследовании L.K. Chen et al. было выявлено снижение риска развития саркопении у пациентов с СД2, принимающих метформин [28].

На сегодняшний день отсутствуют общепринятые методы лечения саркопении. Необходимо проведение крупных проспективных исследований для более четких показаний для назначения метформина пациентам с саркопенией, а также с целью ее профилактики [25].

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ МЕТФОРМИНА В СОВРЕМЕННЫХ АЛГОРИТМАХ

На основании последних рекомендаций по лечению пациентов с СД2 метформин является предпочтительным препаратом для начала медикаментозной терапии у большинства пациентов с СД2 [1, 8].

Если исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне и превышает его менее чем на 1,0%, то возможно остановить выбор на монотерапии. По данным ряда исследований длительностью 3–6 мес., терапия метформином приводит к снижению уровня HbA1c на 1–1,5% в зависимости от исходного уровня компенсации углеводного обмена.

При невозможности достичь адекватного гликемического контроля на монотерапии метформином или при исходно более высоких значениях гликемии предпочтительна комбинация двух (иногда трех) сахароснижающих препаратов, один из которых метформин. Выбор конкретного препарата или комбинации определяется основной

клинической проблемой у конкретного пациента. Индивидуальный подход к каждому пациенту является приоритетным при выборе тактики лечения [1, 2, 9].

У пациентов в дебюте СД2 без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) раннее назначение комбинированной сахароснижающей терапии может иметь преимущества с целью долгосрочного удержания хорошего гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c. Данная рекомендация основана на результатах ряда исследований, в частности исследования VERIFY по изучению эффективности применения вилдаглиптина (ингибитора ДПП-4) с метформином в дебюте заболевания, по сравнению с монотерапией метформином с последующим присоединением и-ДПП4 [29].

Известно, что эффект метформина дозозависимый. На основании результатов исследования фармакодинамики при приеме метформина пациентами с СД2 минимальная эффективная доза составляла 500 мг/сут, а максимальная эффективность была достигнута на суточной дозе 2000 мг. У части пациентов назначение метформина в дозе 2500 мг может обеспечить дополнительное снижение гликемии. Однако, по данным исследования A. Garber, значимых отличий между дозами 2000 мг и 2500 мг по уровню глюкозы натощак и HbA1c выявлено не было [16]. При применении метформина в дозе 500 мг/сут в среднем снижение уровня глюкозы крови натощак составило 1,1 ммоль/л, а уровня HbA1c – 0,9; в дозе 2000 мг – на 4,3 ммоль/л и 2,0% соответственно [16].

Противопоказаниями к назначению метформина служат: рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (при рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг), печеночная недостаточность, острый коронарный синдром, заболевания, сопровождающиеся острой гипоксией, алкоголизм, ацидоз любого генеза, беременность, а также В12-дефицитная анемия [1, 30].

СРАВНЕНИЕ С МЕТФОРМИНОМ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

В США было проведено 24-недельное рандомизированное двойное слепое исследование для сравнения эффективности, переносимости и безопасности обычного метформина с формой метформина с пролонгированным высвобождением [31]. Пациенты случайным образом были распределены на 3 группы и получали метформин пролонгированного высвобождения 1500 мг один раз в день; метформин пролонгированного высвобождения 1500 мг дважды в день (500 мг утром и 1000 мг вечером); метформин пролонгированного высвобождения 2000 мг один раз в день и метформин немедленного высвобождения 1500 мг дважды в день (500 мг утром и 1000 мг вечером). Значительное ($p < 0,001$) снижение средних концентраций HbA1c наблюдалось к 12-й нед. во всех группах лечения [31].

При начальной дозе 1000 мг в сутки общая частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта в течение 1-й нед. приема была низкой и сопоставимой между группами лечения. В группе метформина с немедленным высвобождением наблюдалось больше побочных эффектов в виде тошноты и диареи, приводящих к прекращению лечения, чем в группах метформина с пролонгированным высвобождением. Общая частота нежелательных явлений была сопоставима при всех режимах дозирования метформина с пролонгированным высвобождением (до 2000 мг/сут) и метформина с немедленным высвобождением. Важно отметить, что при приеме дозы 2000 мг/сут не наблюдалось увеличения числа побочных эффектов [31].

Снижение глюкозы плазмы натощак при всех схемах лечения метформином с пролонгированным высвобождением было сопоставимо с таковым при лечении метформином с немедленным высвобождением и аналогично снижению, наблюдавшемуся в других контролируемых клинических исследованиях. Доза 2000 мг обеспечивала стабильно большую эффективность [31].

Хорошая переносимость метформина немедленного высвобождения в этом исследовании, вероятно, была связана с режимом его дозирования, т. е. 1500 мг/сут, принимаемым два раза в день во время еды, большая часть дозы – во время вечернего приема пищи. Таким образом, метформин с пролонгированным высвобождением был высокоэффективным, безопасным и хорошо переносился в течение 24 нед. лечения. Прием метформина с пролонгированным высвобождением один раз в день был столь же эффективен, как и прием метформина с немедленным высвобождением два раза в день, и такая уменьшенная частота дозирования могла бы повысить скорость первоначального титрования, удобство для пациента и, возможно, приверженность лечению [31].

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Метформин повышает уровень лактата в ткани тонкой кишки и увеличивает его постпрандиальную концентрацию в крови (с 1,13 до 2,04 ммоль/л).

Был проведен метаанализ 206 проспективных сравнительных исследований с целью оценки частоты фатального и нефатального лактатацидоза на фоне приема метформина по сравнению с плацебо и уровнем лактата на фоне приема метформина, а также других пероральных сахароснижающих препаратов. Было сделано заключение об отсутствии связи применения метформина с повышением риска фатального лактатацидоза. Было установлено, что уровень лактата на фоне метформина ниже по сравнению с плацебо и другими пероральными сахароснижающими препаратами [1, 8].

Терапия метформином связана с желудочно-кишечными эффектами, включая дискомфорт в животе, тошноту и диарею, хотя их можно свести к минимуму путем медленного титрования и приема с пищей. Эти эффекты в начале терапии наблюдаются

у 50% пациентов. Они обычно преходящие и легко переносимые. Эти расстройства связаны с замедлением всасывания глюкозы в тонком кишечнике на фоне метформина. Постепенная адаптация пациентов к метформину достигается постепенной титрацией доз, начиная с минимальной дозы (500 мг) [8, 9].

Существуют данные, что прием метформина связан со снижением всасывания витамина B12, что, возможно, обусловлено снижением секреции внутреннего фактора Касла, нарушением перистальтики тонкого кишечника, избыточным бактериальным ростом, нарушением рецепторных связей. Пациентам, длительно получающим терапию метформин, рекомендуется оценивать уровень витамина B12 в крови (примерно 1 раз в 2–3 года) [29, 32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа применяются препараты различных групп, оказывающие влияние на разные звенья патогенеза заболевания. Метформин остается препаратом выбора уже несколько десятилетий, не уступая новым эффективным сахароснижающим средствам.

Для предупреждения риска развития поздних осложнений сахарного диабета целесообразно раннее формирование позитивной метаболической памяти, в связи с чем необходимо поддерживать целевой гликемический контроль и инициировать своевременное начало сахароснижающей терапии, начиная с дебюта СД2.

Эффект метформина больше антигипергликемический, чем гипогликемический, т. к. на фоне монотерапии метформин у пациентов с СД2 не развивается гипогликемические состояния, однако рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении

препарата с инсулином или производными сульфонилмочевины [1, 7, 8]. Достоинством метформина является также то, что при отсутствии хорошей компенсации углеводного обмена на фоне монотерапии метформин препарат возможно комбинировать с производными сульфонилмочевины, меглитинидами, тиазолидиндионами, агонистами глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторами дипептидилпептидазы 4. Эффективной является комбинация метформина и инсулина. За счет повышения чувствительности тканей к инсулину на фоне приема метформина доза инсулина может снижаться на 17–30% [7, 8]. При этом увеличения массы тела не происходит.

Однако необходимо проведение крупных проспективных исследований для более четких показаний для назначения метформина пациентам с саркопенией, а также с целью ее профилактики [20, 25].

Данные приведенных исследований позволяют предположить возможность применения препарата в коррекции и предупреждении развития НАЖБП, саркопенического ожирения, СПКЯ и других метаболических нарушений как при СД2, так и без.

На сегодняшний день метформин является уникальным препаратом, снижающим продукцию глюкозы печенью, а следовательно, влияющим на основной механизм повышения гликемии натощак. Механизмы действия метформина, направленные на улучшение функции эндотелия, снижение хронического системного воспаления, положительное воздействие на обмен липидов и фибринолиз, уменьшение оксидативного стресса позволяют позиционировать препарат в качестве эффективного средства для управления сахарным диабетом 2-го типа у пациентов с полиморбидностью.



Поступила / Received 01.11.2023

Поступила после рецензирования / Revised 17.11.2023

Принята в печать / Accepted 25.11.2023

Список литературы / References

- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АО. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. М.; 2023. 234 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Галстян ГР. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>. Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405–412. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>.
- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):854–865. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977>.
- Бирюкова ЕВ, Шинкин МВ, Соловьева ИВ. Современная практика самоконтроля гликемии: основы эффективного управления сахарным диабетом. *Клинический разбор в общей медицине*. 2023;4(2):60–67 <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.2.00205>. Biryukova EV, Shinkin MV, Solovyeva IV. Current practice of blood glucose self-monitoring: the basis for effective control of diabetes mellitus. *Clinical Review for General Practice*. 2023;4(2):60–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.47407/kr2023.4.2.00205>.
- Светлова ОВ, Гурьева ИВ. Инновационные технологии в управлении сахарным диабетом: предупреждение гипогликемии. *Медицинский совет*. 2023;17(9):89–95. <https://doi.org/10.21518/ms2023-167>. Svetlova OV, Guryeva IV. Innovative technologies in the management of diabetes mellitus: prevention of hypoglycemia. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(9):89–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-167>.
- Светлова ОВ, Гурьева ИВ, Савченко ЛС. Современные возможности самоконтроля: Новая эра эффективного управления сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2019;4(4):30–33. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-30-33>. Svetlova OV, Guryeva IV, Savchenko LS. Modern strategies for self-monitoring: new era of effective diabetes management. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;4(4):30–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-30-33>.
- Моргунова ТБ, Глинкина ИВ, Пешева ЕД, Зорина АА, Фадеев ВВ. Место метформина в современных клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет*. 2023;17(13):122–129. <https://doi.org/10.21518/ms2023-211>. Morgunova TB, Glinkina IV, Pesheva ED, Zorina AA, Fadeev VV. Place of metformin in modern clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(13):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-211>.
- Моргунов ЛЮ. Сиофор: плейотропные эффекты в реальной клинической практике. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2014;5(4):46.

- Пожим дотрына: https://umedp.ru/articles/siofor_pleyotropnyye_effekty_v_realnoy_klinicheskoy_praktike.html?forgot_password=yes&%2Farticles%2F%2Fsiofor_pleyotropnyye_effekty_v_realnoy_klinicheskoy_praktike.html. Morgunov LYu. Shofar: Pleiotropic Effects in the Real-Life Clinical Setting. *Effective Pharmacotherapy. Endocrinology*. 2014;(5):46. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/siofor_pleyotropnyye_effekty_v_realnoy_klinicheskoy_praktike.html?forgot_password=yes&%2Farticles%2F%2Fsiofor_pleyotropnyye_effekty_v_realnoy_klinicheskoy_praktike.html.
10. Sanchez-Rangel E, Inzucchi SE. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(9):1586–1593. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-336-x>.
11. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(1):1–2. <https://doi.org/10.2337/dc18-Sint01>.
12. Bonnet F, Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):473–481. <https://doi.org/10.1111/dom.12854>.
13. Bailey CJ, Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*. 1989;12(8):553–564. <https://doi.org/10.2337/diacare.12.8.553>.
14. Sivitz WL, Phillips LS, Wexler DJ, Fortmann SP, Camp AW, Tiktin M. et al. Optimization of Metformin in the GRADE Cohort: Effect on Glycemia and Body Weight. *Diabetes Care*. 2020;43(5):940–947. <https://doi.org/10.2337/dc19-1769>.
15. Walker EA, Gonzalez JS, Tripputi MT, Dagogo-Jack S, Matulik MJ, Montez MG et al. Group. Long-term metformin adherence in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001537. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001537>.
16. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107–139. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>.
17. Patel-Sanchez N, Perito E, Tsai P, Raymond-Flesch M, Lodish M, Sarkar M. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease increased with type 2 diabetes mellitus in overweight/obese youth with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;36(5):441–446. <https://doi.org/10.1515/jpem-2022-0527>.
18. Stedman M, Rea R, Duff CJ, Livingston M, McLoughlin K, Wong L et al. People with Type Diabetes Mellitus (T1DM) self-reported views on their own condition management reveal links to potentially improved outcomes and potential areas for service improvement. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;170:108479. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108479>.
19. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
20. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.
20. Kautzky-Willer A, Michael Leutner M, Jürgen Harreiter J. Sex differences in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(6):986–1002. <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05891-x>.
21. Hong SH, Sung YA, Hong YS, Song DK, Jung H, Jeong K et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep*. 2023;13(1):13397. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-39428-4>.
22. Abu-Freha N, Cohen B, Weissmann S, Hizkija R, Abu-Hammad R, Gadeer Taha G, Gordon M. Comorbidities and Outcomes among Females with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Compared to Males. *Biomedicines*. 2022;10(11):2908. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10112908>.
23. Chang SH, Wu LS, Chiou MJ, Liu JR, Yu KH, Kuo CF et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:123. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0123-x>.
24. DiStefano JK. The Role of Choline, Soy Isoflavones, and Probiotics as Adjuvant Treatments in the Prevention and Management of NAFLD in Postmenopausal Women. *Nutrients*. 2023;15(12):2670. <https://doi.org/10.3390/nu15122670>.
25. Соколова АВ, Климова АВ, Драгунов ДО, Арутюнов ГП. Оценка влияния терапии метформином на величину мышечной массы и мышечной силы у больных с и без сахарного диабета. Метаанализ 15 исследований. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(5):4331. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4331>.
25. Sokolova AV, Klimova AV, Dragunov DO, Arutyunov GP. Effect of metformin therapy on muscle mass and strength in patients with and without diabetes. Meta-analysis of 15 studies. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(5):4331. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4331>.
26. Григорьева ИИ, Раскина ТА, Летаева МВ, Малышенко ОС, Аверкиева ЮВ, Масенко ВЛ, Кокос АН. Саркопения: особенности патогенеза и диагностики. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):105–116. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>.
26. Grigorieva II, Raskina TA, Letaeva MV, Malyshechenko OS, Averkieva YuV, Masenko VL, Kokov AN. Sarcopenia: pathogenesis and diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):105–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-105-116>.
27. Rodriguez Motezuma JR, Robles López G, López Carmona JM, Gutiérrez-Rosas MJ. Effects of metformin on the body composition in subjects with risk factors for type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(2):189–192. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2004.00385.x>.
28. Chen LK, Woo J, Assantachai P, Auyeung TW, Chou MY, Iijima K et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(3):300–307. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.12.012>.
29. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Del Prato S. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2021;394(10208):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).
30. Wee AKH, Sultana R. Determinants of vitamin B12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus – A primary-care retrospective cohort study. *BMC Prim Care*. 2023;24(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12875-023-02057-x>.
31. Schwartz S, Fonseca V, Berner B, Cramer M, Chiang YK, Lewin A. Efficacy, tolerability, and safety of a novel once-daily extended-release metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(4):759–764. <https://doi.org/10.2337/diacare.29.04.06.dc051967>.
32. Rathis TS, Ranganathan RS, Solai Raja M, Srivastav PSS. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Metformin Therapy. *Cureus*. 2023;15(4):e37466.

Вклад авторов:

Концепция статьи – О.В. Светлова, И.В. Гурьева, И.В. Кузина, А.В. Воронин

Написание текста – **О.В. Светлова**

Обзор литературы – **О.В. Светлова, И.В. Гурьева, И.В. Кузина**

Перевод на английский язык – О.В. Светлова, И.В. Гурьева, И.В. Кузина

Редактирование – О.В. Светлова, И.В. Гурьева, И.В. Кузина, А.В. Воронин

Утверждение окончательного варианта статьи – **О.В. Светлова, И.В. Гурьева**

Contribution of authors:

Concept of the article – Olga V. Svetlova, Irina V. Gurieva, Irina V. Kuzina, Alexander V. Voronin

Text development – **Olga V. Svetlova**

Literature review – **Olga V. Svetlova, Irina V. Gurieva, Irina V. Kuzina**

Translation into English – Olga V. Svetlova, Irina V. Gurieva, Irina V. Kuzina.

Editing – Olga V. Svetlova, Irina V. Gurieva, Irina V. Kuzina, Alexander V. Voronin

Approval of the final version of the article – Olga V. Svetlova, Irina V. Gurieva

Информация об авторах:

Светлова Ольга Владимировна, к.м.н., заведующая кабинетом реабилитации и профилактики инвалидности вследствие сахарного диабета сектора реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, Федеральный центр научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; SPIN-код: 9741-5538; merylan@yandex.ru

Гурьева Ирина Владимировна, д.м.н., заведующая сектором реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, Федеральный центр научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; профессор кафедры эндокринологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; SPIN-код: 9376-7686; igurieva@mail.ru

Кузина Ирина Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник кабинета реабилитации и профилактики инвалидности вследствие сахарного диабета сектора реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, Федеральный центр научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; SPIN-код: 1311-2203; irinakuzina67@yandex.ru

Воронин Александр Викторович, к.м.н., заведующий кабинетом диабетической стопы сектора реабилитации и профилактики инвалидности вследствие эндокринной патологии и формирования здорового образа жизни, Федеральный центр научно-методического и методологического обеспечения развития системы комплексной реабилитации и абилитации инвалидов и детей-инвалидов; 127486, Россия, Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3; SPIN-код: 1816-9417

Information about the authors:

Olga V. Svetlova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Office of Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Diabetes Mellitus in the Sector of Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Endocrine Pathology and Formation of a Healthy Lifestyle, Federal Center for Scientific, Methodological and Methodological Support for the Development of a System of Comprehensive Rehabilitation and Habilitation of Disabled People and Children with Disabilities; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; merylan@yandex.ru

Irina V. Gurieva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Sector of Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Endocrine Pathology and Formation of a Healthy Lifestyle, Federal Center for Scientific, Methodological and Methodological Support for the Development of a System of Comprehensive Rehabilitation and Habilitation of Disabled People and Children with Disabilities; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; Professor of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; igurieva@mail.ru

Irina V. Kuzina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Office of Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Diabetes Mellitus in the Sector of Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Endocrine Pathology and Formation of a Healthy Lifestyle, Federal Center for Scientific, Methodological and Methodological Support for the Development of a System of Comprehensive Rehabilitation and Habilitation of Disabled People and Children with Disabilities; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia; irinakuzina67@yandex.ru

Alexander V. Voronin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Diabetic Foot Office in the Rehabilitation and Prevention of Disability Due to Endocrine Pathology and Healthy Lifestyle Formation, Federal Center for Scientific, Methodological and Methodological Support for the Development of a System of Comprehensive Rehabilitation and Habilitation of Disabled People and Children with Disabilities; 3, Ivan Susanin St., Moscow, 127486, Russia